

TI **Manufacture of adhesive sheets for pharmaceutical and cosmetic application to the skin**

IN Inoue, Masayuki; Tanaka, Tamotsu; Doi, Hiroshi

PA Nippon Oils and Fats Co., Ltd., Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 17 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 63277619	A2	19881115	JP 1987-113791	19870511
PRAI	JP 1987-113791		19870511		

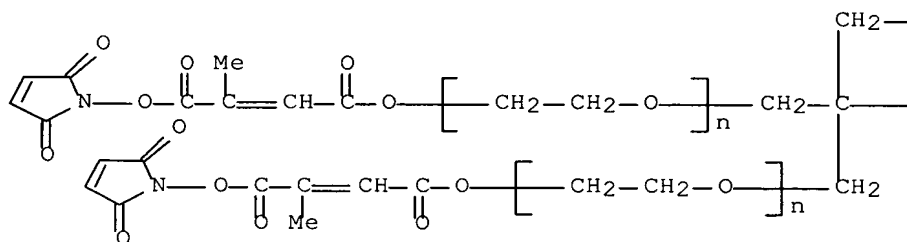
AB A pharmaceutical or cosmetic adhesive sheet is prepd. by treating an aq. soln. of proteins with NH₂ side chains with an N-hydroxyimide ester as a base together with a hydrophilic adhesive material. A formulation consisted of gelatin 12, poly(vinyl alc.) 2, TiO₂ 1, glycol salicylate 1, 1-menthol 1, dl-camphor 0.5, tocopherol acetate 0.3, a nonionic surfactant 1, a crosslinking N-hydroxyimide deriv. 1.5, glycerin 15, MgCl₂ 12, and H₂O 52.7% by wt. The crosslinking agent was prepd. by treating 141 mol polyethylene glycol with 2 mol maleic anhydride to make a half ester, which was in turn treated with 2 mol N-hydroxysuccinimide.

CN Poly(oxy-1,2-ethanediyl), .alpha.-hydro-.omega.-[[4-[(2,5-dihydro-2,5-

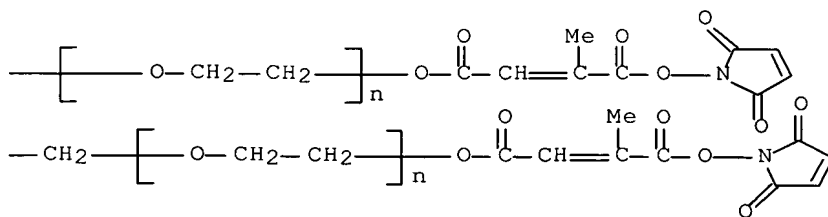
dioxo-1H-pyrrol-1-yl)oxy]-3-methyl-1,4-dioxo-2-butenyl]oxy]-, ether with

2,2-bis(hydroxymethyl)-1,3-propanediol (4:1) (9CI) (CA INDEX NAME)

PAGE 1-A



PAGE 1-B



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-277619

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)11月15日

A 61 K 9/70

H-6742-4C
S-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全17頁)

⑮ 発明の名称 シート状貼着剤の製造方法

⑯ 特 願 昭62-113791

⑰ 出 願 昭62(1987)5月11日

⑱ 発 明 者 井 上 雅 超 兵庫県尼崎市武庫之荘西2丁目53番1-305号
 ⑲ 発 明 者 田 中 保 兵庫県尼崎市武庫之荘西2丁目53番1-403号
 ⑳ 発 明 者 土 井 浩 兵庫県宝塚市宝松苑13-9
 ㉑ 出 願 人 日本油脂株式会社 東京都千代田区有楽町1丁目10番1号
 ㉒ 代 理 人 弁理士 柳 原 成

明 細 書

1. 発明の名称

シート状貼着剤の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. ① 側鎖にアミノ基を有する蛋白質水溶液に有効成分を乳化させて有効成分乳化液を得る工程と、

② N-ヒドロキシイミドエステル化合物からなる架橋剤を親水性粘着力付与剤に分散させて架橋剤分散液を得る工程と、

③ 前記有効成分乳化液と架橋剤分散液とを混合して膏体を得る工程と、

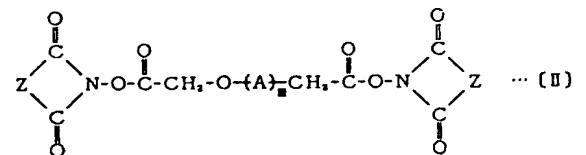
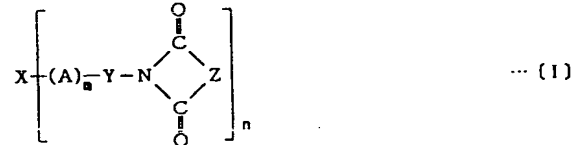
④ 得られた膏体をシート状支持体と一体化する成形工程と

を含むシート状貼着剤の製造方法。

2. N-ヒドロキシイミドエステルが一般式〔I〕

または〔II〕で示されるものである特許請求の範囲

第1項記載の製造方法。



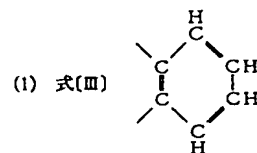
(ただし式中、

Xは炭素数が2～6で、2～6個の水酸基を持つ化合物の残基、

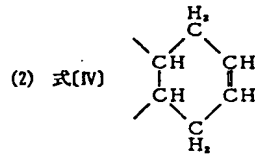
Aはオキシエチレン基または(および)オキシプロピレン基、

Yは二塩基酸残基、

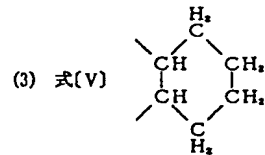
Zは



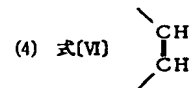
およびその部分置換体、



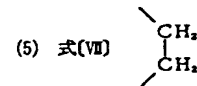
およびその部分置換体、



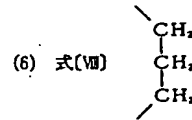
およびその部分置換体、



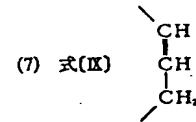
およびその部分置換体、



およびその部分置換体、



およびその部分置換体、ならびに



およびその部分置換体から選ばれる基、

m は 1 ~ 3000、

n は 2 ~ 6

を示す。)

3. 親水性粘着力付与剤がグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、常温で液状のポリエチレングリコールおよび常温で液状のポリプロピレングリコールから選ばれる1種または2種以上のものである特許請求の範囲第1項または第2項記載の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、このような従来のシート状貼着剤の製造方法においては、N-ヒドロキシイミドエステル化合物を水に溶解して加えるため、N-ヒドロキシイミドエステル化合物が加水分解を受け、架橋剤としての活性が低くなり、またN-ヒドロキシイミドエステル化合物の加水分解の結果生成するジカルボン酸により膏体のpHが低下する。このためN-ヒドロキシイミドエステル化合物と蛋白質のアミノ基との反応性が低下して、十分な架橋密度が得られず、半ゲル状の膏体が生成する。その結果、不織布などのシート状支持体を膏体上に圧着させたり、あるいは不織布等のシート状支持体上へ膏体を展延するときには裏じみを起こす。

また水に溶解したN-ヒドロキシイミドエステル化合物を、有効成分を乳化させた蛋白質水溶液へ直接混合するため、水に溶解した分子状のN-ヒドロキシイミドエステル化合物が、最初に接触した蛋白質中のアミノ基と瞬時に反応して、局所的に架橋密度の高いゲルが生じ、その結果膏体中に架

本発明は医療用または非医療用のパップ剤や、化粧用のパップ剤等のシート状貼着剤の製造方法、特に側鎖にアミノ基を有する蛋白質水溶液とN-ヒドロキシイミドエステル化合物とを反応させて得られる付加生成物を基剤とし、これに親水性粘着力付与剤を配合したシート状貼着剤の製造方法に関するものである。

〔従来の技術〕

パップ剤等のシート状貼着剤として、側鎖にアミノ基を有する蛋白質水溶液とN-ヒドロキシイミドエステル化合物とを反応させ、架橋して得られる付加生成物を基剤とするシート状貼着剤が知られている(特開昭61-205209、特開昭61-282314)。

従来のシート状貼着剤の製造方法は、蛋白質水溶液に有効成分を乳化し、一方、架橋剤としてのN-ヒドロキシイミドエステル化合物を水に溶解して、これを有効成分の乳化液へ加え、均一に攪拌、混合した後、不織布上へ塗布し、ポリエチレンフィルムあるいはポリプロピレンフィルムのフェイシングを施してシート状貼着剤を製造している。

橋密度の疎な部分と密な部分が生成する。

このためシート状貼着剤の場所によって、粘着性や有効成分の経皮吸収性に差が出て、品質的に安定したものを製造しにくいという問題点があった。

本発明の目的は、架橋剤としてのN-ヒドロキシイミドエステル化合物が蛋白質のアミノ基と反応する前に分解したり、あるいは局所的に反応することを防止して、シート状貼着剤の品質の低下をなくし、均一な粘弾性、粘着性、経皮吸収性等を有する膏体ゲルを得ることができるシート状貼着剤の製造方法を提案することにある。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明は、

- ① 側鎖にアミノ基を有する蛋白質水溶液に有効成分を乳化させて有効成分乳化液を得る工程と、
- ② N-ヒドロキシイミドエステル化合物からなる架橋剤を親水性粘着力付与剤に分散させて架橋剤分散液を得る工程と、
- ③ 前記有効成分乳化液と架橋剤分散液とを混

延剤などを添加することができる。

水溶性高分子物質としては、アラビアゴム、トラガントゴム、アルギン酸ナトリウム、コーンスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、カルボキシメチルデンプン、可溶性デンプン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリアクリルアミド、水溶性アルキッド、ポリエチレンイミン、ポリリン酸ナトリウム、水ガラスなどの水溶性高分子物質あるいはこれらの混合溶液などがある。

充填剤としては、カオリン、ベントナイト、亜鉛華、二酸化チタンなどの無機充填剤がある。粘着剤としてはロジン、エステルガム、ポリブテン、ポリイソブテンなどがある。またゲル化遅延剤としては、塩化カリウム、塩化ナトリウム、塩化カ

合して膏体を得る工程と、

- ④ 得られた膏体をシート状支持体と一体化する成形工程と

を含むシート状貼着剤の製造方法である。

本発明ではまず有効成分の乳化工程として、側鎖にアミノ基を有する蛋白質水溶液に薬効成分、化粧品成分等の有効成分を乳化させて、有効成分乳化液を得る。

本発明において使用する蛋白質は、側鎖にアミノ基を有する水溶性蛋白質であればよい。このような蛋白質としては、ゼラチン、プロテオース、ペプトン、カゼイン、アルブミン、グロブリン、プロラミン、プロタミン、ヒストン、グルテリン、セリシン、水溶性コラーゲンあるいはこれらの混合物があげられる。

これらの蛋白質は水溶液として使用されるが、この場合蛋白質を可溶化するため、または中和の目的で水酸化ナトリウムなどを添加することができる。またこれらの蛋白質水溶液には必要に応じて水溶性高分子物質、充填剤、粘着剤、ゲル化遅

延剤などを添加することができる。塩化マグネシウム、塩化アンモニウム、塩化マグネシウム・アンモニウム、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等の塩類や、レゾルシン、ヒドロキノン、ピロカテキン、ピロガロール、フルフラール、尿素、エタノール、エリスリトール等の化合物などがある。

蛋白質水溶液に乳化させる有効成分としては、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、d-カンフル、dl-カンフル、ボルネオール、ハッカ油、l-メントール、ユーカリ油、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸およびその塩類、ノニル酸ワニルアミド、キャプサイシン、ニコチン酸ベンジルエステル、トウガラシ末、トウガラシエキス、トウガラシチンキ、テレピン油、アルニカチンキ、塩酸イソチベンジル、ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、ラウリル硫酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、4,5-ジフェニルイミダゾール、ニトログリセリン、スコポラミン、インドメタシン、ケトプロフェン、

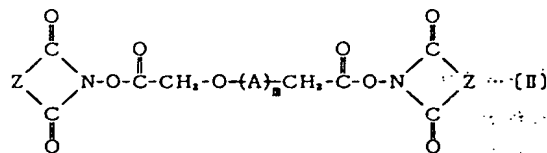
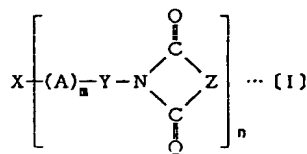
硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリトール、エストラジオール、クロニジン、アドリアマイシン、ビタミンE、グリチルリチン、γ-オリザノール等の有効成分、または香料、ハッカ油、L-メントール、栄養素、ビタミンA、ビタミンD、スカーラン、ラノリン、アボガド油、オリーブ油、ジメチルシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、シリコーン油、卵白の乾燥粉末、ゆで卵の卵黄の乾燥粉末、エタノール、パラベン、酢酸トコフェロール（ビタミンE）、スクワラン、セレシン、流動パラフィン、タートル油、ミンク油、ミツロウ、鯨ロウ、ステアリン酸、パルミチン酸、イソプロピルミリステート、オクチルドデシルミリステート、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、コラーゲン、ポリエチレングリコール、ラウリル酸ジエタノールアミド、ポリオキシエチレンラノリン、防腐剤、ジベレリン、蛋白分解酵素、色素、酸化防止剤、緩衝剤等の化粧品成分などおよびその混合物がある。

乳化の方法は、蛋白質水溶液に有効成分および

界面活性剤を加えて、ホモミキサー、ホモディスパー、ラボスターラー、コロイドミル、高圧ホモジナイザー、噴流式連続乳化分散機等を用いて有効成分を含む油滴を蛋白質水溶液中に均一分散させ、有効成分乳化液を得る。有効成分を蛋白質水溶液中へ乳化させる場合、蛋白質水溶液の粘度は2000cPs以下が好ましいが、これ以上の粘度の場合でも、高せん断分散機を利用すれば 2×10^5 cPs程度まで乳化可能である。こうして得られた乳化液における有効成分を含む油滴の粒子径は5μ以下が好ましく、最適粒子径としては有効成分の経皮吸収性との関連から2μ以下が望ましい。

一方、架橋剤の分散工程として、N-ヒドロキシイミドエステル化合物からなる架橋剤を親水性粘着力付与剤に分散させて、架橋剤分散液を得る。

本発明に使用される架橋剤としてのN-ヒドロキシイミドエステル化合物としては、一般式(I)または(II)で示される化合物が利用される。



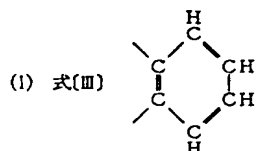
(ただし式中、

Xは炭素数が2~6で、2~6個の水酸基を持つ化合物の残基、

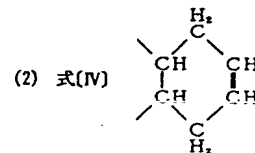
Aはオキシエチレン基または(および)オキシプロピレン基、

Yは二塩基酸残基、

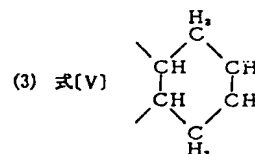
Zは



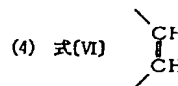
およびその部分置換体、



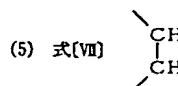
およびその部分置換体、



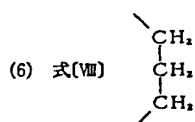
およびその部分置換体、



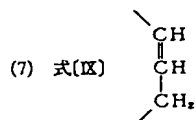
およびその部分置換体、



およびその部分置換体、



およびその部分置換体、ならびに



およびその部分置換体から選ばれる基、

m は 1 ~ 3000、

n は 2 ~ 6

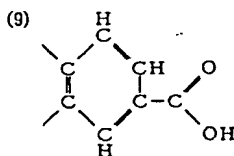
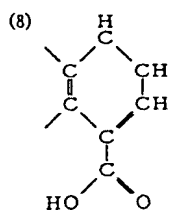
を示す。))

一般式(I)および(II)において、Xは炭素数が2~6で、2~6個の水酸基を持つ化合物、例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、トリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、エリトリトール、ペンタエリトリトール、ソルビトール、マンニトール、グルコース、マンノース、キシロース、ソルビタンなどから生ずるアルコール残基であり、

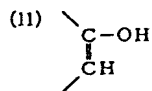
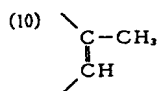
ン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、 α -ケトグルタル酸、 α -オキシグルタル酸などの二塩基酸残基を示す。

Zは前記式(III)~(IX)の部分構造の外、その部分置換体として、例えば

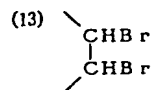
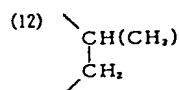
式(III)の場合、



式(V)の場合、



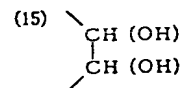
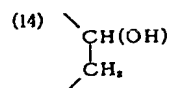
式(VI)の場合、



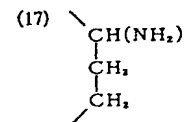
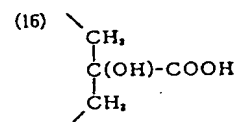
nはこれに対応して2~6の値を示す。

Aはオキシエチレンまたはオキシプロピレンおよび両者の共重合体単位であり、mはその平均付加モル数を示す。

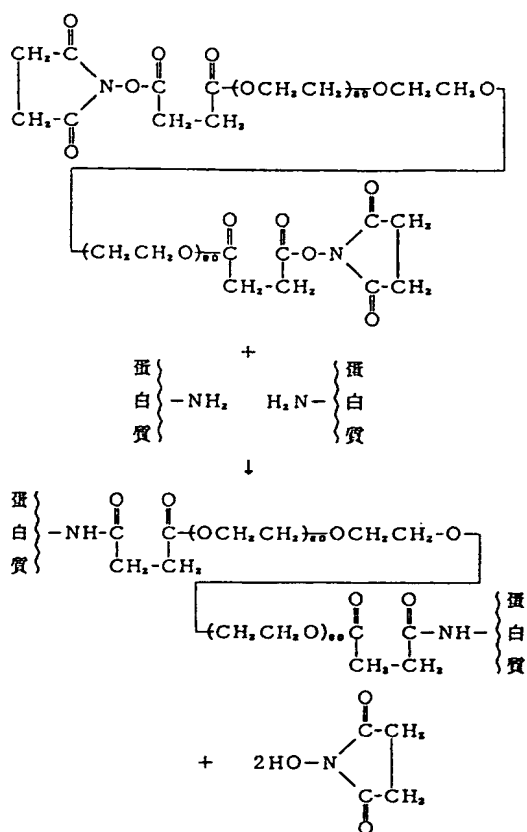
Yは二塩基酸、例えばシュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、コルク酸、アゼライン酸、セバチン酸、ノナン-ジカルボン酸、デカン-ジカルボン酸、ウンデカン-ジカルボン酸、イソコハク酸、メチルコハク酸、エチルマロン酸、ジメチルマロン酸、リンゴ酸、タルトロン酸、マレイン酸、フマル酸、オキサリ酢酸、酒石酸、メソシュウ酸、アセトンジカルボン酸、シトラコン酸、メサコン酸、イタコン酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、ホモフタル酸、ヘキサヒドロフタル酸、テトラヒドロフタル酸、ジヒドロフタル酸、o-フェニレン二酢酸、m-フェニレン二酢酸、p-フェニレン二酢酸、o-フェニレン酢酸- β -プロピオン酸、ナフタレン-2,3-ジカルボン酸、ナフタレン-1,2-ジカルボン酸、ナフタレン-1,8-ジカルボン酸、ジフェ



式(VII)の場合、



などである酸イミドの部分構造を示すものである。以上の各構成からなる一般式(I)および(II)の化合物は、アミノ基と特異的に反応し、イミドオキシ基を遊離してアミノ基と付加生成物を作るので、下記例に示す如く、ゼラチン等の側鎖にアミノ基を有する蛋白質に対し、架橋剤として働き、常温、水溶液中で架橋反応を行い、蛋白質を高分子化して良好なゲルを形成する。

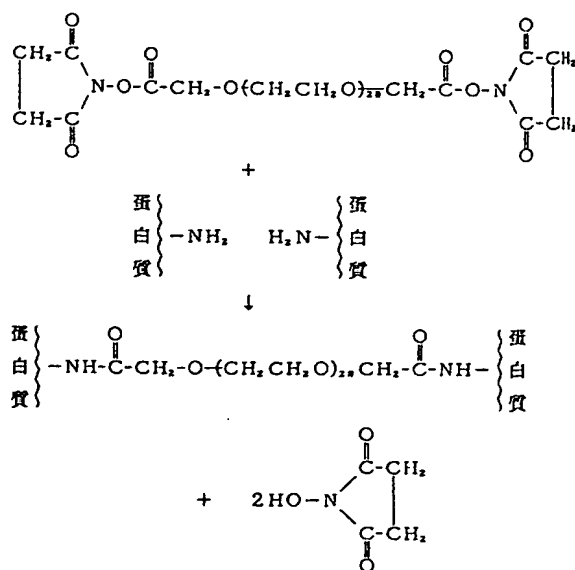


ルコール残基の場合には、 n は 4 や 6 であって一般式〔I〕化合物は多官能の架橋剤となり、これらによってゲルを作る場合、架橋密度の高い剛直なゲルを形成する。

また A がオキシエチレンの場合には、オキシプロピレンの場合より一般式〔I〕化合物の親水性は大きく、オキシエチレンとオキシプロピレンの共重合体の場合、親水性は両者の比率によって変わるので、これによってゲルの親水性の度を調整することができる。

m は 1~3000 の範囲を取り得るが、m が小さいほど一般式〔I〕化合物の単位重量当りの架橋密度は高くなるため、ゲルは剛直なゲルが得られやすく、かつ一般式〔I〕化合物の親水性は小さくなる。m が 3000 を越えると、一般式〔I〕の化合物中のイミドエステル部分が小さくなり過ぎ、架橋剤としての作用が著しく小さくなって実用に適さない。

なおYの二塩基酸残基は、アルコールのオキシアルキレン付加物および酸イミドとのエステル化の容易さなどから任意に選択される。



上記の反応において、Xがエチレングリコール、プロピレングリコールなどのジオールから生ずるアルコール残基の場合、nは2となって一般式〔I〕化合物は2官能の架橋剤となり、比較的柔かいゲルを形成する。またXがペンタエリトリールやソルビトールなどのポリオールから生ずるア

また酸イミドとしては、Zの部分構造が一般式〔Ⅳ〕およびその部分置換体であるフタルイミド、一般式〔Ⅴ〕およびその部分置換体であるマレイミドならびに一般式〔Ⅵ〕およびその部分置換体であるスクシンイミドが工業的に製造し易く、かつ安価であるので望ましい。

本発明に使用される親水性粘着力付与剤は、シート状貼着剤の使用中に水分が蒸散しても膏体中に残留してシート状貼着剤に粘着力を付与するものであり、水溶性物質で、N-ヒドロキシイミドエステル化合物をほとんど溶解せず、常温で液状の分散媒として適している物質が良い。このような親水性粘着力付与剤としては、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、常温で液状のポリエチレングリコールおよび常温で液状のポリプロピレングリコールなどがあり、その1種または2種以上のものが使用できる。

架橋剤であるN-ヒドロキシイミドエステル化合物を親水性粘着力付与剤へ均一に分散する方法としては、N-ヒドロキシイミドエステル化合物を親

水性粘着力付与剤中へ徐々に加えながら、ホモディスプレイでブレミックスし、この粗分散液を冷却して、コロイドミル、ホモミキサー、高圧ホモジナイザー、ロールミル、ボールミル、グレインミル、サンドミル、アトライター、撹拌機、噴流式連続乳化分散機、その他の高せん断分散機を用いてN-ヒドロキシイミドエステル化合物を親水性粘着力付与剤中へ均一に分散して架橋剤分散液を得ることができる。この際、分散液の温度は30℃以下が望ましく、N-ヒドロキシイミドエステル化合物の安定性を考慮すると、分散の際にあまり温度が上昇しないか、上昇しても分散直後に急冷させて温度を下げるような分散方法を利用するのが良い。またN-ヒドロキシイミドエステル化合物の粒度は200 μ 以下が望ましく、有効成分を乳化した蛋白質水溶液との均一な反応性を考慮すると、粒度は小さければ小さい程良い。

またN-ヒドロキシイミドエステル化合物の親水性粘着力付与剤への均一な分散方法としては、次のような方法でもよい。すなわち、N-ヒドロキシ

イミドエステル化合物を液体窒素等の冷媒を用いて凍結させ、これを高速粉砕機で微粉化した後、親水性粘着力付与剤中へ徐々に加えながらホモディスプレイでブレミックスし、この粗分散液を冷却して、前述のコロイドミル、ホモミキサー、高圧ホモジナイザー、ロールミル、ボールミル、グレインミル、サンドミル、アトライター、撹拌機、噴流式連続乳化分散機、その他の高せん断分散機を用いて均一分散して分散液を得る。この方法では、N-ヒドロキシイミドエステル化合物をあらかじめ微粉化処理しているため、均一な分散液を得るまでの分散時間が短縮でき、その結果、分散液の温度の上昇を極力おさえることが可能となるため、より品質の安定したN-ヒドロキシイミドエステル化合物の分散液を調製できる。

次の混合工程では、有効成分を蛋白質水溶液に乳化させた有効成分乳化液と、架橋剤であるN-ヒドロキシイミドエステル化合物を親水性粘着力付与剤に分散させた架橋剤分散液とを混合する。混合方法は連続式でも、バッチ式でもよいが、連続

的2液定量混合方法が好ましい。連続的2液定量混合方法としては、定量ポンプを使用して有効成分乳化液および架橋剤分散液より一定量ずつ各溶液を供給し、これをバイブラインホモミキサー、連続式高圧ホモジナイザー、連続式コロイドミル、連続式グレインミル、連続式サイドミル、連続式アトライター、噴流式連続乳化分散機、その他の連続式高せん断分散機に通して、乳化液と架橋剤分散液を均一に混合して膏体を得る。

この混合工程において、親水性粘着力付与剤中に分散されたN-ヒドロキシイミドエステル化合物は、乳化液中の水により、まずN-ヒドロキシイミドエステル化合物の微粉末をコーティングしている親水性粘着力付与剤が徐々に乳化液中へ溶け出し、次にN-ヒドロキシイミドエステル化合物が乳化液と接して、N-ヒドロキシイミドエステル化合物の溶解が始まる。このようにして乳化液中に溶解した分子状のN-ヒドロキシイミドエステル化合物が蛋白質中のアミノ基と徐々に反応を開始し、混合液の粘度が上昇し始め、最終的にゲル状の膏

体を生成する。有効成分乳化液と架橋剤分散液を混合した直後から反応は開始するため、この2液混合工程では液温があまり上昇しないように、冷却しながら行う方が望ましい。

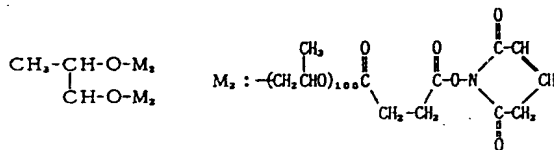
次の成形工程では、溶液状ないしゲル状の膏体をシート状支持体と一体化してシート状粘着剤を得る。シート状粘着剤の成形方法としては、粘着剤膏体が溶液からゲルへ移行する途中の半ゲル状の膏体をシート状支持体上へ展延し、有効面を適当な保護フィルムで被覆したのち、所定の大きさに切断する方法（成形方法1）、または溶液状ないし半ゲル状の膏体を、任意の形状の皿状容器内に展延し、皿状容器において、遠赤外線やその他の加温方式により加温して反応を促進させ、膏体がゲル化する途中の半ゲル状の膏体上にシート状支持体を圧着させ、さらに蓋材用フィルムを重ねて密封する方法（成形方法2）などがある。

成形方法1の場合は、あらかじめ膏体液を加温して膏体を半ゲル状にし、これをスリットから押し出しながらシート状に成形して、シート状支持

体上へ展延するため、裏じみを起こさないように膏体中の架橋剤の架橋密度を調整するのが望ましい。成形方法2の場合も、容器に膏体を充填してから、加温して膏体をゲル化させ、その直前にシート状支持体を圧着させるため、ゲル化がいき過ぎて膏体が硬くなり、シート状支持体を圧着しても、膏体に密着しないことのないように、同様に膏体中の架橋剤の架橋密度を調整するのが望ましい。膏体中の架橋剤の架橋密度を調整する方法としては、加温温度、加温時間または膏体のpHを変化させるなどの方法がある。

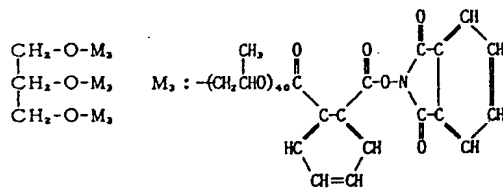
〔發明の效果〕

以上のとおり、本発明によれば、架橋剤を親水性粘着力付与剤に分散させて有効成分乳化液と反応させるようにしたので、N-ヒドロキシイミドエステル化合物の加水分解が原因で発生する膏体のシート状支持体への裏じみもなく、膏体中の架橋密度のばらつきによるシート状貼着剤の場所による粘着力のばらつきや、有効成分の経皮吸収性の低下が改善され、膏体粘着性や有効成分の経皮吸



製造例 3

グリセリン 1 モルに 120モルのプロピレンオキサイドを付加重合させて得たグリセリンのポリプロピレングリコールエーテルに、3モルの無水フタル酸を反応させてハーフエステルを作り、これに3モルのN-ヒドロキシフタルイミドを反応させて架橋剤3を調製した。



製造例 4

ペンタエリトリール 1 モルに 1600 モルのエチレンオキシドを付加重合させて得たペンタエリトリールのポリエチレングリコールエーテルに、

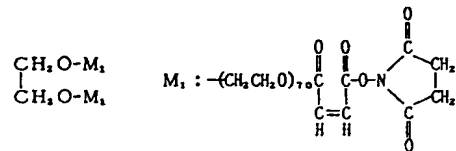
収性が優れたシート状貼着剤を製造することができる。

〔实施例〕

以下、実施例および比較例によって本発明を具体的に説明する。

製造例 1

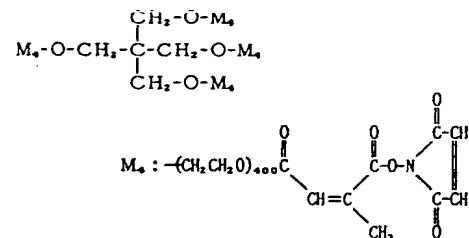
付加モル数141モルのポリエチレングリコールに、2モルの無水マレイン酸を反応させてハーフエステルを作り、これに2モルのN-ヒドロキシスクシンイミドを反応させて架橋剤1を調製した。



製造例 2

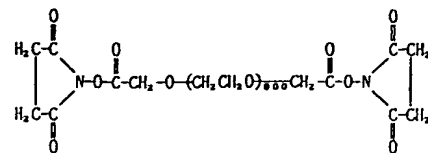
付加モル数 201モルのポリプロピレングリコールに、2モルの無水コハク酸を反応させてハーフエステルを作り、これに2モルのN-ヒドロキシグルタコンイミドを反応させて架橋剤2を調製した。

4モルの無水シトラコン酸を反応させてハーフエステルを作り、これに4モルのN-ヒドロキシマレイミドを反応させて架橋剤4を調製した。



製造例 5

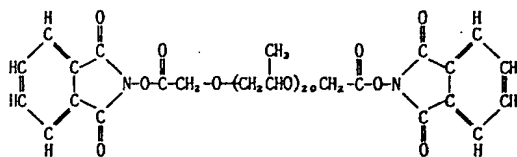
付加モル数802モルのポリエチレングリコールの両末端をクロム酸で酸化してジカルボン酸とし、これに2モルのN-ヒドロキシスクシンイミドを反応させて架橋剤5を調製した。



製造例 6

付加モル数22のポリプロピレングリコールの両

端を金属ナトリウム、モノクロロ酢酸ソーダで酸化してジカルボン酸とし、これに2モルのN-ヒドロキシフタルイミドを反応させて架橋剤6を調製した。



実施例 1

第1表に示す配合に基づき、原料1(ゼラチン)に原料30(水)の全量を加えて70~80℃に加温溶解した後、原料6、9、28(ポリビニルアルコール、酸化チタン、塩化マグネシウム)を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、これに原料11、12、13、14、15(サリチル酸グリコール、d-メントール、dl-カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤)の混合溶液を加え、ホモミキサーM型(特殊機化工業社製)により10000rpmで5分間攪拌して直径2μ以下の有効成分の油滴を分散させた。これをA₁液とする。

直径10mmのステンレス鋼製の円形鑄子に豚皮を貼り付け、これをブリキ板上へ固定したシート状貼着剤の膏体面へ載せる。次に90gの重りを1分間鑄子上へ載せた後、重りを取りはずし、この鑄子の下端をダイノメーター(BYK-Chemie社製)のロードセルに接続する。引張速度15mm/minでシート状貼着剤を固定した台を徐々に下降させて、そのときの膏体の伸びた長さや粘着力の関係をグラフ化し、この時のピークトップの粘着力をこの位置における粘着力の値とした。同様の操作を、同一のシート状貼着剤の膏体面上で場所を変えて5回行い、この結果を第1図ないし第6図に示した。

(豚皮に対する経皮吸収性の測定方法)

シート状貼着剤を直径4.6cmの円形に切り取り、これに滅菌凍結乾燥豚皮(厚さ0.1~0.5mm、抗生物化成工業社製アロアスク)を貼り付け、常法によりザルトリウス吸収試験機(カールツァイス社製)に装着する。次に人工血漿としてリン酸緩衝液100mMを調製し、これをザルトリウス吸収試験機

次に原料23(グリセリン)に原料17(架橋剤1)を徐々に加えながら、ホモディスパーL型(特殊機化工業社製)で5分間プレミックスし、10℃以下に冷却後、これをコロイドミル(特殊機化工業社製)により6000rpmで直径200μ以下に分散した。これをB₁液とする。

次にA₁液対B₁液が5:1となるように定量ポンプを調整し、これをパイプラインミキサー(特殊機化工業社製)に通して6000rpmで2液を混合し、皿状容器(内寸150mm×100mm×深さ5mm、外寸160mm×110mm)内へ20g分注し、均一に展延したのち、60℃の遠赤外線炉内で5分間反応させ、シート状支持体を圧着し、蓋材用フィルムを重ねて密封して実施例1のシート状貼着剤を得た。

これを一昼夜室温に放置後、蓋材用フィルムをはがしてシート状貼着剤を取り出し、以下に示す方法によって膏体の粘着力、および豚皮に対する経皮吸収性を測定した。その結果を第1図および第7図に示した。

(粘着力の測定方法)

に入れ、32±1℃に保温しながら循環する。一定時間ごとに約1mLサンプリングし、0.2μのニトロセルロース製メンブランフィルターで濾過し、液体クロマトグラフィーで有効成分を定量した。この結果を第7図ないし第12図に示した。

実施例 2

第1表に示す配合に基づき、原料2(カゼイン)に原料30(水)の全量と、原料16(水酸化ナトリウム)を加えて70~80℃に加温溶解した後、原料6、8、9(ポリビニルアルコール、カオリン、酸化チタン)を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、原料11、12、13、14、15(サリチル酸グリコール、d-メントール、dl-カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤)の混合溶液を加え、ホモディスパーL型(特殊機化工業社製)により10000rpmで10分間攪拌して、直径2μ以下の有効成分の油滴を分散させた。これをA₂液とする。

次に原料24(エチレングリコール)に原料18(架橋剤2)を徐々に加えながら、ホモディスパーL型(特殊機化工業社製)により5分間プレミックス

スし、10℃以下に冷却後、これを高粘度用ホモミキサーM型(特殊機化工業社製)により8000rpmで5分間攪拌して、直径200μ以下に分散した。これをB₂液とする。

次にA₂液対B₂液が4:1となるように定量ポンプを調整し、これを連続式高圧ホモジナイザー(ゴーリン社製)に通して液を混合し、皿状容器(内寸150mm×100mm×深さ5mm、外寸160mm×110mm)内へ20g分注し、均一に展延したのち、60℃のホットプレート上で5分間反応させ、シート状支持体を圧着し、蓋材用フィルムを重ねて密封して実施例2のシート状貼着剤を得た。

これを一昼夜室温に放置後、蓋材用フィルムをはがしてシート状貼着剤を取り出し、実施例1と同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験結果を第2図および第8図に示した。

実施例3

第1表に示す配合に基づき、原料3(アルブミン)に原料30(水)の全量を加えて40~50℃に加温溶解した後、原料6、8、9(ポリビニルアルコール、

カオリン、酸化チタン)を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、原料11、12、13、14、15(サリチル酸グリコール、*l*-メントール、*dl*-カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤)の混合溶液を加え、コロイドミル(特殊機化工業社製)により8000rpmで連続的に攪拌して、直径2μ以下の有効成分の油滴を分散させた。これをA₂液とする。

次に原料25(プロピレングリコール)に原料19(架橋剤3)を徐々に加えながら、ホモディスパーL型(特殊機化工業社製)により5分間プレミックスし、10℃以下に冷却後、これを高圧ホモジナイザー(ゴーリン社製)に通して、直径200μ以下に分散した。これをB₂液とする。

次にA₂液対B₂液が8:1となるように定量ポンプを調整し、これを噴流式連続乳化分散機(特殊機化工業社製)に通して2液を混合し、皿状容器(内寸150mm×100mm×深さ5mm、外寸160mm×110mm)内へ20g分注し、均一に展延したのち、60℃の赤外線炉内で5分間反応させ、シート状支持体を圧

着し、蓋材用フィルムを重ねて密封して実施例3のシート状貼着剤を得た。

これを一昼夜室温に放置後、蓋材用フィルムをはがしてシート状貼着剤を取り出し、実施例1と同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験結果を第3図および第9図に示した。

実施例4

第1表に示す配合に基づき、原料4(セリシン)に原料30(水)の全量を加えて40~50℃に加温溶解した後、原料7、10、16(25%ポリアクリル酸水溶液、亜鉛華、水酸化ナトリウム)を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、原料11、12、13、14、15(サリチル酸グリコール、*l*-メントール、*dl*-カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤)の混合溶液を加え、コロイドミル(特殊機化工業社製)により10000rpmで連続的に攪拌して、直径2μ以下の有効成分の油滴を分散させた。これをA₂液とする。

次に原料20(架橋剤4)を液体窒素で凍結したのち、すぐにサンプルミル(日本ゼネラル社製)で高

速粉碎して微粉化した。これを10℃以下に冷却した原料26(ポリエチレングリコール#200)に徐々に加えながら高粘度用ホモミキサーM型(特殊機化工業社製)で6000rpm、5分間攪拌して直径100μ以下に分散した。これをB₂液とする。

次にA₂液対B₂液が3:1となるように定量ポンプを調整し、これをパイプインホモミキサー(特殊機化工業社製)に通して6000rpmで2液を混合し、皿状容器(内寸150mm×100mm×深さ5mm、外寸160mm×110mm)内へ20g分注し、均一に展延した後、60℃の遠赤外線炉内で10分間反応させ、シート状支持体を圧着し、蓋材用フィルムを重ねて密封して実施例4のシート状貼着剤を得た。

これを一昼夜室温に放置後、蓋材用フィルムをはがしてシート状貼着剤を取り出し、実施例1と同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験結果を第4図および第10図に示した。

実施例5

第1表に示す配合に基づき、原料5(グロブリン)に原料30(水)の全量を加えて50~60℃に加温

溶解した後、原料7、10、16(25%ポリアクリル酸水溶液、亜鉛華、水酸化ナトリウム)を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、原料11、12、13、14、15(サリチル酸グリコール、 β -メントール、 $d\alpha$ -カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤)の混合溶液を加え、噴流式連続乳化分散機(特殊機化工業社製)により直径2 μ 以下の有効成分の油滴を分散させた。これをA₁液とする。

次に、原料21(架橋剤5)を液体窒素で凍結したのち、すぐにサンプルミル(日本ゼネラル社製)で高速粉碎して微粉化した。これを原料27(ポリプロピレングリコール#400)に徐々に加えながら5分間プレミックスし、10℃以下に冷却後、これをコロイドミル(特殊機化工業社製)により4000rpmで直径100 μ 以下に分散した。これをB₁液とする。

次にA₁液対B₁液が2:1となるように定量ポンプを調整し、これを連続式コロイドミル(特殊機化工業社製)に通して8000rpmで2液を混合し、皿

直径2 μ 以下の有効成分の油滴を分散させた。これをA₂液とする。

次に原料22(架橋剤6)を液体窒素で凍結したのち、すぐにサンプルミル(日本ゼネラル社製)で高速粉碎して微粉化した。これを原料23(グリセリン)に徐々に加えながら5分間プレミックスし、10℃以下に冷却後、これを石川式攪拌撪流機型20号(石川工場社製)の乳鉢内に移し、5分間処理して直径100 μ 以下に分散した。これをB₂とする。

次にA₂液対B₂液が9:1となるように定量ポンプを調整し、これをパイプラインミキサー(特殊機化工業社製)により10000rpmで2液を混合し、皿状容器(内寸150mm×100mm×深さ5mm、外寸160mm×110mm)内へ20g分注し、均一に展延した後、60℃の赤外線炉内で3分間反応させ、シート状支持体を圧着し、蓋材用フィルムを重ねて密封して実施例6のシート状貼着剤を得た。

これを一昼夜室温に放置後、蓋材用フィルムをはがしてシート状貼着剤を取り出し、実施例1と同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験

結果を第5図および第11図に示した。

これを一昼夜室温に放置後、蓋材用フィルムをはがしてシート状貼着剤を取り出し、実施例1と同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験結果を第5図および第11図に示した。

実施例6

第1表に示す配合に基づき、原料1(ゼラチン)に原料30(水)の全量を加えて70~80℃に加温溶解した後、原料7、8、10、16、29(25%ポリアクリル酸水溶液、カオリン、亜鉛華、水酸化ナトリウム、尿素)を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、これに原料11、12、13、14、15(サリチル酸グリコール、 β -メントール、 $d\alpha$ -カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤)の混合溶液を加え、ラボスターラーLS-50(ヤマト科学器械社製)により10000rpmで10分間攪拌して、

結果を第6図および第12図に示した。

比較例1

第1表に示す配合に基づき、原料1(ゼラチン)に原料30(水)の37.7重量部を加えて70~80℃に加温溶解した後、原料6、9、23、28(ポリビニルアルコール、酸化チタン、グリセリン、塩化マグネシウム)を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、これに原料11、12、13、14、15(サリチル酸グリコール、 β -メントール、 $d\alpha$ -カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤)の混合溶液を加え、ホモミキサーM型(特殊機化工業社製)により10000rpmで5分間攪拌して、直径2 μ 以下の有効成分の油滴を分散させた。これをA₁液とする。次に原料17(架橋剤1)を原料30(水)の残りの15重量部に加えて3分間攪拌し、完全に溶解したものをB₁液とする。

次にA₁液対B₁液が5:1となるように定量ポンプを調整し、これをパイプラインミキサー(特殊機化工業社製)により6000rpmで2液を混合し、皿状容器(内寸150mm×100mm×深さ5mm、外寸160mm

×110mm)内へ20g分注し、均一に展延したのち、60℃の遠赤外線炉内で5分間反応させ、シート状支持体を圧着し、蓋材用フィルムを重ねて密封して比較例1のシート状貼着剤を得た。

これを一昼夜室温に放置後、蓋材用フィルムをはがしてシート状貼着剤を取り出し、実施例1と同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験結果を第1図および第7図に示した。

比較例2

第1表に示す配合に基づき、原料2(カゼイン)に原料30(水)の31重量部と、原料16(水酸化ナトリウム)を加えて70~80℃に加温溶解した後、原料6、8、9、24(ポリビニルアルコール、カオリン、酸化チタン、エチレングリコール)を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、原料11、12、13、14、15(サリチル酸グリコール、 β -メントール、 dL -カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤)の混合溶液を加え、ホモディスパーL型(特殊機化工業社製)により10000rpmで10分間攪拌して、直径2 μ 以下の有効成分の油滴を分

散させた。これをA₂液とする。次に原料19(架橋剤3)を原料30(水)の10重量部に加えて3分間攪拌し、完全に溶解したものをB₂液とする。

A₂液対B₂液が8:1となるように定量ポンプを調整し、これを噴流式連続乳化分散機(特殊機化工業社製)に通して2液を混合し、皿状容器(内寸150mm×100mm×深さ5mm、外寸160mm×110mm)内へ20g分注し、均一に展延したのち、60℃の赤外線炉内で5分間反応させ、シート状支持体を圧着し、蓋材用フィルムを重ねて密封して比較例3のシート状貼着剤を得た。

これを一昼夜室温に放置後、蓋材用フィルムをはがしてシート状貼着剤を取り出し、実施例1と

同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験結果を第3図および第9図に示した。

比較例3

第1表に示す配合に基づき、原料3(アルブミン)に原料30(水)の50.7重量部を加えて40~50℃に加温溶解した後、原料6、8、9、25(ポリビニルアルコール、カオリン、酸化チタン、プロピレン

同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験結果を第3図および第9図に示した。

比較例4

第1表に示す配合に基づき、原料4(セリシン)に原料30(水)の38.9重量部を加えて40~50℃に加温溶解した後、原料7、10、16、26(25%ポリアクリル酸水溶液、亜鉛華、水酸化ナトリウム、ポリエチレングリコール#200)を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、原料11、12、13、14、15(サリチル酸グリコール、 β -メントール、 dL -カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤)の混合溶液を加え、コロイドミル(特殊機化工業社製)により10000rpmで連続的に攪拌して、直径2 μ 以下の有効成分の油滴を分散させた。これをA₃液とする。次に原料20(架橋剤4)を原料30(水)の20重量部に加えて10分間攪拌し、完全に溶解したものをB₃液とする。

同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験結果を第3図および第9図に示した。

比較例4

第1表に示す配合に基づき、原料4(セリシン)に原料30(水)の38.9重量部を加えて40~50℃に加温溶解した後、原料7、10、16、26(25%ポリアクリル酸水溶液、亜鉛華、水酸化ナトリウム、ポリエチレングリコール#200)を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、原料11、12、13、14、15(サリチル酸グリコール、 β -メントール、 dL -カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤)の混合溶液を加え、コロイドミル(特殊機化工業社製)により10000rpmで連続的に攪拌して、直径2 μ 以下の有効成分の油滴を分散させた。これをA₃液とする。次に原料20(架橋剤4)を原料30(水)の20重量部に加えて10分間攪拌し、完全に溶解したものをB₃液とする。

A₃液対B₃液が3:1となるように定量ポンプを調整し、これをパイプラインホモミキサー(特殊機化工業社製)により6000rpmで2液を混合し、

皿状容器（内寸150mm×100mm×深さ5mm、外寸160mm×110mm）内へ20g分注し、均一に展延した後、60℃の遠赤外線炉内で10分間反応させ、シート状支持体を圧着し、蓋材用フィルムを重ねて密封して比較例4のシート状貼着剤を得た。

これを一昼夜放置後、蓋材用フィルムをはがしてシート状貼着剤を取り出し、実施例1と同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験結果を第4図および第10図に示した。

比較例5

第1表に示す配合に基づき、原料5（グロブリン）に原料30（水）の17重量部を加えて50～60℃に加温溶解した後、原料7、10、16、27（25%ポリアクリル酸水溶液、亜鉛華、水酸化ナトリウム、ポリプロピレングリコール#400）を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、原料11、12、13、14、15（サリチル酸グリコール、*l*-メントール、*dl*-カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤）の混合溶液を加え、噴流式連続乳化分散機（特殊機化工業社製）により直径2μ以下の有

効成分の油滴を分散させた。これをA₁₂液とする。次に原料21（架橋剤5）を原料30（水）の25重量部に加えて10分間攪拌し、完全に溶解したものをB₁₂液とする。

A₁₂液対B₁₂液が2：1となるように定量ポンプを調整し、これを連続式コロイドミル（特殊機化工業社製）により8000rpmで2液を混合し、皿状容器（内寸150mm×100mm×深さ5mm、外寸160mm×110mm）内へ20g分注し、均一に展延した後、60℃のホットプレート上で10分間反応させ、シート状支持体を圧着し、蓋材用フィルムを重ねて密封して比較例5のシート状貼着剤を得た。

これを一昼夜室温に放置後、蓋材用フィルムをはがしてシート状貼着剤を取り出し、実施例1と同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験結果を第5図および第11図に示した。

比較例6

第1表に示す配合に基づき、原料1（ゼラチン）に原料30（水）の39.5重量部を加えて70～80℃に加温溶解した後、原料7、8、10、16、23、29（25%

ポリアクリル酸水溶液、カオリン、亜鉛華、水酸化ナトリウム、グリセリン、尿素）を加えて5分間攪拌した。40℃以下に冷却後、これに原料11、12、13、14、15（サリチル酸グリコール、*l*-メントール、*dl*-カンフル、酢酸トコフェロール、ノニオン系界面活性剤）の混合溶液を加え、ラボスターラーLS-50（ヤマト科学器械社製）により10000rpmで10分間攪拌して、直径2μ以下の有効成分の油滴を分散させた。これをA₁₃液とする。次に原料22（架橋剤6）を原料30（水）の10重量部に加えて3分間攪拌し、完全に溶解したものをB₁₃液とする。

A₁₃液対B₁₃液が9：1となるように定量ポンプを調整し、これをパイプラインミキサー（特殊機化工業社製）により10000rpmで2液を混合し、皿状容器（内寸150mm×100mm×深さ5mm、外寸160mm×110mm）内へ20g分注し、均一に展延した後、60℃の赤外線炉内で3分間反応させ、シート状支持体を圧着し、蓋材用フィルムを重ねて密封して比較例6のシート状貼着剤を得た。

これを一昼夜室温に放置後、蓋材用フィルムをはがしてシート状貼着剤を取り出し、実施例1と同様の粘着力、経皮吸収性試験を行い、その試験結果を第6図および第12図に示した。

単位 質量部

第 1 表

No.	原 料 名	実 施 例 (比較例)					
		1	2	3	4	5	6
1	ゼラチン	12					10
2	カゼイン		10				
3	アルブミン			8			
4	セリシン				5		
5	グロブリン					15	
6	ポリビニルアルコール	2	2	5			3
7	25%ポリアクリル酸水溶液				5	3	10
8	カオリン		10	10			
9	酸化チタン	1	1	1			
10	亜鉛華				1	1	1
11	サリチル酸グリコール	1	1	1	1	1	1
12	p-メントール	1	1	1	1	1	1
13	da-カンフル	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
14	酢酸トコフェロール	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
15	ノニオン系界面活性剤	1	1	1	1	1	1
16	水酸化ナトリウム		0.2		0.3	0.2	0.2
17	架橋剤 1	1.5					
18	架橋剤 2		2				
19	架橋剤 3			1.5			
20	架橋剤 4				6		
21	架橋剤 5					10	
22	架橋剤 6						0.5
23	グリセリン	15					10
24	エチレングリコール		20				
25	プロピレングリコール			10	20		
26	ポリエチレングリコール #200					25	
27	ポリプロピレングリコール #400						
28	塩化マグネシウム	12					12
29	尿素						42
30	水	52.7	51	60.7	58.9	100	100
	合 計	100	100	100	100	100	100

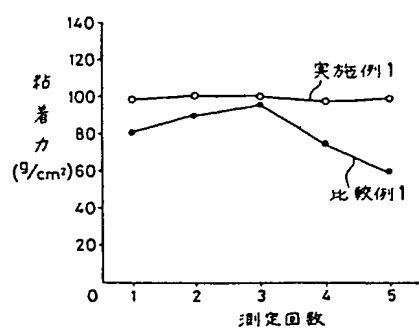
第1図ないし第12図の結果より、実施例のものは比較例のものに比べて、場所による粘着力のばらつきや有効成分の経皮吸収性が優れていることがわかる。

4. 図面の簡単な説明

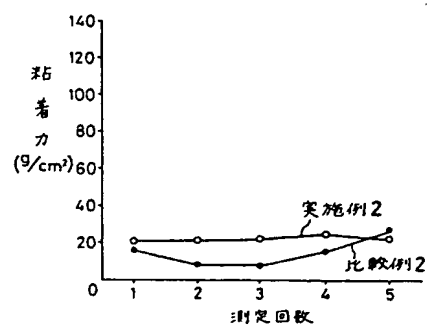
第1図ないし第6図は実施例における粘着力試験の結果を示すグラフ、第7図ないし第12図は同じく経皮吸収性試験の結果を示すグラフである。

代理人 弁理士 柳 原 成

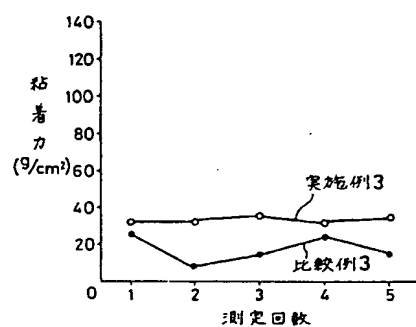
第 1 図



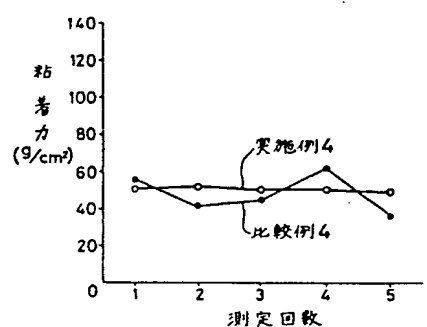
第 2 図



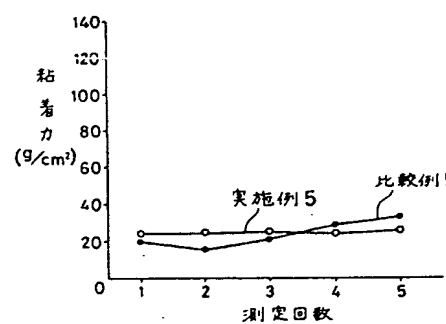
第 3 図



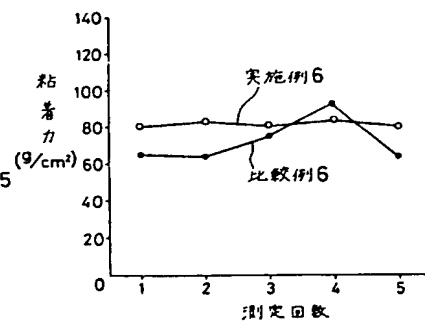
第 4 図



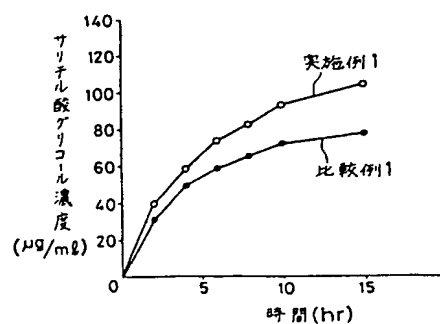
第 5 図



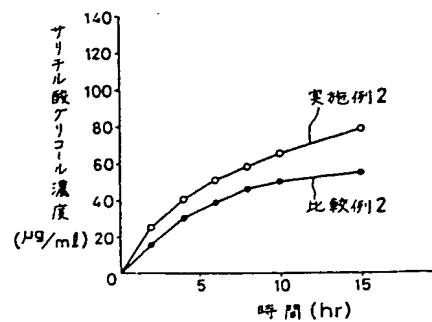
第 6 図



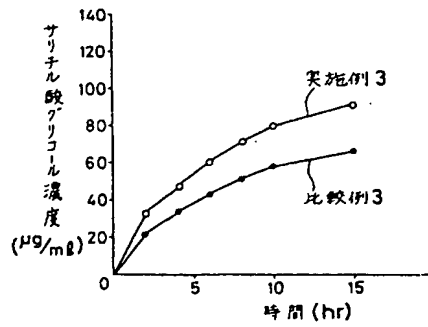
第 7 図



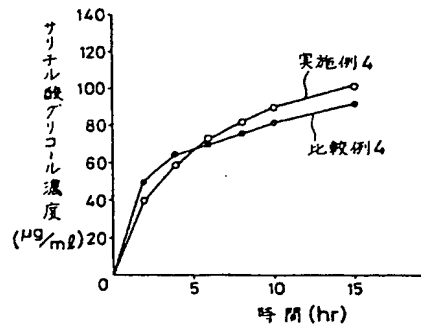
第 8 図



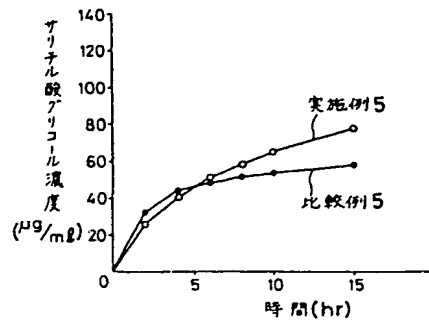
第 9 図



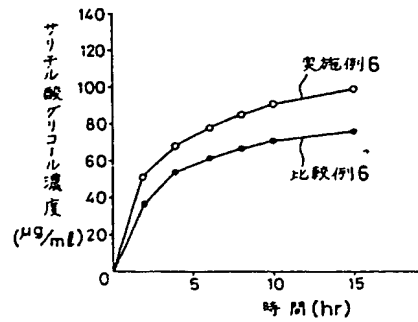
第10図



第11図



第12図



手 続 補 正 書

昭和62年7月7日

特許庁長官 小 川 邦 夫 閣

1. 事件の表示

昭和62年 特許願 第113791号

2. 発明の名称

シート状貼着剤の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区有楽町1丁目10番1号
名 称 (434) 日本油脂株式会社
代表者 岡 本 甲 子 男

4. 代 理 人 〒105 電話 436-4700

住 所 東京都港区西新橋3丁目15番8号
西新橋中央ビル 503号
氏 名 (6783) 井 理 士 柳 原

5. 補正命令の日付 自 発 補 正

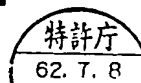
6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書第17頁および第18頁を別紙の通り訂正する。

(2) 同第25頁第6行「サイド」を「サンド」に訂正する。

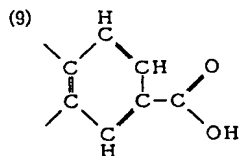
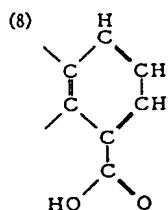
(3) 同第33頁第16行「滅菌」を「滅菌」に訂正する。



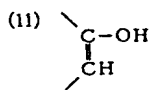
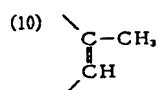
ン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、 α -ケトグルタル酸、 α -オキシグルタル酸などの二塩基酸残基を示す。

乙は前記式(Ⅲ)～(Ⅹ)の部分構造の外、その部分置換体として、例えば

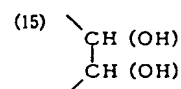
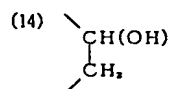
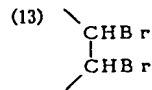
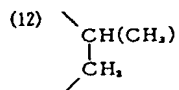
式(Ⅲ)の場合、



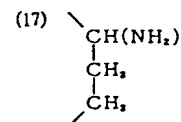
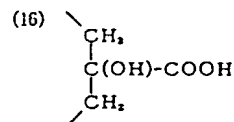
式(Ⅵ)の場合、



式(Ⅶ)の場合、



式(Ⅶ)の場合、



などである酸イミドの部分構造を示すものである。以上の各構成からなる一般式(Ⅰ)および(Ⅱ)の化合物は、アミノ基と特異的に反応し、イミドオキシ基を遊離してアミノ基と付加生成物を作るので、下記例に示す如く、ゼラチン等の側鎖にアミノ基を有する蛋白質に対し、架橋剤として働き、常温、水溶液中で架橋反応を行い、蛋白質を高分子化して良好なゲルを形成する。